

# Kliničke značajke u djece s neurofibromatozom tip 1

---

Čorić, Tena

Master's thesis / Diplomski rad

2023

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine Osijek / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet Osijek**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:152:044462>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-08**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Medicine Osijek](#)



**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU  
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**

**SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I  
DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINE**

**Tena Čorić**

**KLINIČKE ZNAČAJKE U DJECE S  
NEUROFIBROMATOZOM TIP 1**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2023.**



**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU  
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**

**SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I  
DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINE**

**Tena Čorić**

**KLINIČKE ZNAČAJKE U DJECE S  
NEUROFIBROMATOZOM TIP 1**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2023.**

Rad je ostvaren na Odjelu pedijatrije Opće županijske bolnice Požega.

Mentor rada: Izv. prof. dr. sc. Andrea Šimić Klarić, dr. med., specijalistica pedijatrije

Rad sadrži: 38 listova i 18 tablica.

## PREDGOVOR

Velike zahvale mentorici, izv. prof. dr. sc. Andrei Šimić Klarić, dr. med., na predloženoj temi i stručnom vodstvu tijekom izrade ovog diplomskog rada.

Velike zahvale i profesorici Kristini Kralik na pomoći oko statističke obrade podataka te razumijevanju i strpljenju.

Hvala mojim prijateljima zbog kojih je studiranje medicine bilo najljepše razdoblje u mom životu te hvala na svakoj podršci i lijepim uspomenama.

Hvala Filipu na strpljenju i ljubavi, za sve predivne uspomene i trenutke koje ću cijeniti zauvijek! Bilo je lakše prolaziti kroz vesele i tužne trenutke s tobom.

Najveće i vječno hvala mojim roditeljima, bez kojih ovo ne bi bilo moguće. Hvala vam na strpljenju i što ste vjerovali u mene na svakom koraku. Hvala vam što ste uložili svoje vrijeme i živce u sve moje obaveze. Hvala što ste me vozili skoro svaki dan kako bih mogla duže odmoriti i kako bih mogla doći kući što prije.

## SADRŽAJ RADA

|  |    |
|--|----|
| 1. UVOD .....                                    | 1  |
| 1.1. Neurofibromatoza tip 1 .....                | 1  |
| 1.2. Epidemiologija .....                        | 1  |
| 1.3. Patofiziologija .....                       | 1  |
| 1.4. Klinička slika neurofibromatoze tip 1 ..... | 2  |
| 1.5. Dijagnostika neurofibromatoze tip 1 .....   | 4  |
| 1.6. Mogućnosti liječenja .....                  | 5  |
| 2. CILJ .....                                    | 6  |
| 3. ISPITANICI I METODE .....                     | 7  |
| 3.1. Ustroj studije .....                        | 7  |
| 3.2. Ispitanici .....                            | 7  |
| 3.3. Metode.....                                 | 7  |
| 3.4. Statističke metode.....                     | 7  |
| 4. REZULTATI.....                                | 8  |
| 5. RASPRAVA.....                                 | 21 |
| 6. ZAKLJUČAK .....                               | 30 |
| 7. SAŽETAK.....                                  | 31 |
| 8. SUMMARY .....                                 | 32 |
| 9. LITERATURA.....                               | 33 |
| 10. ŽIVOTOPIS .....                              | 38 |

## **POPIS KRATICA**

ADHD - poremećaj s nedostatkom pažnje i hiperaktivnošću, prema engl. *attention deficit hyperactivity disorder*

BERA - audiometrija pomoću evociranih odgovora moždanog debla, prema engl. *Brainstem Evoked Response Audiometry*

BIS – bolnički informacijski sustav

CP – centro – parijetalna lokalizacija

CT – kompjutorizirana tomografija

EEG – elektroencefalogram

FASI – područja povišenog intenziteta, prema engl. *Focal areas of signal intensity*

IQ – kvocijent inteligencije, prema engl. *intelligence quotient*

MEK - kinaze aktivirane mitogenom

MR – magnetna rezonancija

NF1 – neurofibromatoza tip 1

NIH – Nacionalni Institut za zdravlje, prema engl. *National Institutes of Health*

ORL – otorinolaringologija

OŽB – Opća županijska bolnica

RTG – rendgensko snimanje

UZV – ultrazvuk

WHO - Svjetska zdravstvena organizacija, prema engl. *World Health Organization*



## 1. UVOD

### 1.1. Neurofibromatoza tip 1

Neurofibromatoza tip 1 (NF1) ili Von Recklinghausenova bolest je jedan od najčešćih genetičkih poremećaja koji pripada neurokutanim bolestima ili fakomatozama. Postoje 3 oblika bolesti: neurofibromatoza tip 1 ili periferna ili Von Recklinghausenova bolest, neurofibromatoza tip 2 ili centralna neurofibromatoza te švanomatoza (1). Najčešća je neurofibromatoza tip 1.

### 1.2. Epidemiologija

Neurofibromatoza je autosomno dominantna bolest koja se javlja kod 1 : 2500 – 1 : 3000 djece (2, 3, 4). Javlja se podjednako u oba spola i ne ovisi o rasnoj, geografskoj i etničkoj pripadnosti (5). Prevalencija bolesnika s ovom bolesti u određenoj populaciji u određenom vremenskom periodu je 1 : 2500 – 1 : 5000 (5). U oko 50 % slučajeva bolest nastaje de novo mutacijama, zbog čega se smatra da tako dolazi do pojave sporadičnih slučajeva. Oko 50 % oboljelih ima roditelja koji također ima NF1. S obzirom da je penetrantnost NF1 gena oko 100 % sa 6 do 8 godina, to znači da će većina pacijenata (97 %) već onda moći biti dijagnosticirana (2, 5). Kvaliteta života kod osoba s neurofibromatozom tip 1 je smanjena. Nadalje, ovi ljudi imaju dvostruko veću šansu hospitalizacija i duže trajanje hospitalizacija u odnosu na ostatak populacije (6). Postotak maligniteta kroz život je oko 59.6 % (7). Očekivani životni vijek je također skraćen za oko 8 godina, a veća smrtnost je uočena kod žena (6).

### 1.3. Patofiziologija

Do neurofibromatoze tip 1 dolazi mutacijom gena za neurofibromin, koji je tumor supresorski gen. Ovaj gen se nalazi na kromosomu 17q11.2. NF1 gen djeluje na Ras/MAPK signalnom putu, na koji djeluje inhibitorno te tako spriječava rast i proliferaciju stanica, a samim time i onkogenezu (2, 8). Svaki oboljeli ima jedan promijenjeni alel, a drugi ne, odnosno taj drugi alel je odgovoran za proizvodnju funkcionalnog neurofibromina (7). Dodatne mutacije funkcionalnog NF1 gena mogu dovesti do širokog spektra manifestacija. Ovakve mutacije se javljaju tijekom embrionalnog razvoja što rezultira pojavom mozaicizama. Gubitak heterozigotnosti za 17. kromosom primijećena je kod nekih malignih

tumora kod bolesnika s NF1, kao i kod manjeg broja benignih tumora, što pokazuje da se NF1 gen ponaša kao tumor supresorski gen (9). Identificirane su različite mutacije NF1 gena, uključujući i delecije, insercije, duplikacije i supstitucije, koje dovode do odsutne ekspresije gena (9). Točkaste mutacije su najčešći uzrok NF1 u 90 % slučajeva (10). A najveća učestalost novih mutacija je na paternalnom kromosomu, zbog čega je moguće da se radi o paternalnom imprintingu (11).

#### **1.4. Klinička slika neurofibromatoze tip 1**

Promjene u neurofibromatozi tip 1 zahvaćaju različite vrste stanice i tkiva, kao što su koža, središnji i periferni živčani sustav, meka i koštana tkiva, a mogu se manifestirati i na različite načine kao npr. novotvorine, poremećaji funkcije itd., zbog čega je slika ove bolesti prilično složena. Patognomonična promjena za ovu bolest ne postoji, jer se pojedinačne promjene mogu javiti i u sklopu nekih drugih bolesti i kod zdravih pojedinaca u općoj populaciji (1, 5). Ipak, neke promjene u NF1 se javljaju češće nego u općoj populaciji, te kako je bolest progresivna, sve više promjena će se javljati s porastom dobi. Nadalje, kako ova bolest ima raznoliku kliničku sliku, njezina težina se kreće od blažih slučajeva do teških slučajeva s jednom ili više komplikacija.

Najraniji i najčešći znak NF1, koji se javlja u skoro 100 % oboljelih, su pjegice bijele kave ili café au lait pjegice (1, 5). One su svijetlosmeđe boje, a kod crnaca mogu biti tamnosmeđe pa do crne, okruglog ili ovalnog oblika te različitih veličina. Obično ih se može primjetiti već pri rođenju ili u dojenačkoj dobi, a s vremenom rastu i povećava im se broj do puberteta, nakon čega opada u odrasloj dobi. Kako će većina oboljelih u prve dvije godine života imati 6 ili više ovih pjega, one će prvo pobuditi sumnju na NF1 kod liječnika (1, 5).

Osim pjega bijele kave, javljaju se i neurofibromi, koji su benigni tumori perifernih živaca. Neurofibromi se javljaju u 3 oblika, a to su: kožni, potkožni i pleksiformni (1, 5). Kožni neurofibromi su najčešći tip kožnih tumora u neurofibromatozi tip 1 (7). Kožni neurofibromi su brojniji i rastu tijekom kasnog djetinjstva, a zapaženo je i kako su brojniji u pubertetu i trudnoći iako dokaza za to još nema (7). Nadalje, kožni neurofibromi se javljaju u 5 oblika: nastajući, sesilni, pedunkularni, kuglasti i ravni. Potkožni neurofibromi su obično mali, kao npr. zrno riže ili papra, okrugli i čvrsti čvorići, koji mogu biti osjetljivi pa i biti bolni na pritisak (1). U ranoj dječjoj dobi su rijetki, dok u pubertetu počinje njihov intenzivniji rast. Pleksiformni neurofibromi su poseban znak neurofibromatoze tip 1, koji se javlja u oko 50 % pacijenata, a potječu iz korijenova kranijalnih ili spinalnih živaca. Oni

mogu zahvatiti veliko područje kao što su medijastinum, paraspinalni prostori, retroperitonealni prostor, a samim time i gotovo svaki organ u tijelu, te su podložni malignoj transformaciji. Veličina im je različita, a rast im je izrazitiji u dječjoj i adolescentnoj dobi, nakon čega se smanjuje (1, 5, 7). Također, za njih je karakteristična jače pigmentirana, pojačano dlakava i gruba koža poput slonove (1, 5).

Još jedna od promjena je i aksilarna i ingvinalna pjegavost, koja se javlja kod oko 65 % oboljelih, ali je rijetka kod male djece. Kod djece se obično javlja oko šeste godine života. Optički gliomi mogu zahvatiti bilo koji dio vidnog puta, a u neurofibromatozi se javljaju u oko 20 % (5). Simptomi koji uzrokuju su: ispadi u vidnom polju, proptoza na strani tumora, smanjena vidna oštrina, gubitak sposobnosti raspoznavanja boja te bolovi (1, 4). Osim ovih simptoma može se javiti i strabizam te nistagmus koji je i najčešći simptom optičkog glioma (4). Također, može doći i do regresije optičkih glioma. Optički gliom se nešto češće javlja kod djevojčica i to u prehijazmatskoj regiji, dok su oba optička živca zahvaćena kod 46 % oboljelih od NF1 (4).

Lischovi noduli šarenice su ovalna žućkasta ili smečkasta uzdignuća, koja su rijetka u djetinjstvu do 5. godine, nakon čega njihova učestalost raste (4). Lischovi noduli su uglavnom smješteni u donjoj polovici irisa i većinom ih se nalazi bilateralno (4, 12)

Iako ne česte kao drugi znakovi, patološke promjene kostiju u NF1 su prisutne već pri rođenju ili nastaju kasnije u životu. Značajna je pojava kifoze ili skolioze u NF1 (11). Skolioze mogu biti distrofičke, nedistrofičke te funkcionalne (1). Također postoji tendencija nastanku kifoskolioze. Od minor znakova, prisutni su nizak rast i makrokranija koji se javljaju kod 30 - 40 % djece s NF1, zatim gigantizam, deformiteti donjih udova kao genua vara ili genua valga (1, 11).

Još jedan bitan podatak za kliničku sliku neurofibromatoze tip 1 je postojanje neurofibromatoze tip 1 u obitelji. Pozitivna obiteljska anamneza za NF1 se javlja u 50 % članova prvog krvnog srodstva. Često ovi podaci nisu pouzdani zbog neprepoznavanja promjena kao znakova NF1, svjesno ili nesvjesno prešućivanje, prerana smrt roditelja, slučajevi posvajanja ili potpomognute oplodnje s donorom (1).

Od ostalih promjena i komplikacija u NF1, javljaju se: promjene intelektualnog funkcioniranja, govorno-jezičnog razvoja, učenja i ponašanja, potom T2-hiperintenziteti na MRI mozga, glavobolje, epilepsije, maligniteti, cerebrovaskularne bolesti, nizak rast te hidrocefalus. Glavobolje su prilično čest simptom kod djece s NF1, dok je pojava maligniteta veća kod oboljelih od NF1 nego u općoj populaciji. Svaki treći bolesnik će biti nižeg rasta, dok svaki drugi ima makrokraniju (5). Na T2 mjernoj slici MRI mozga, područja

povišenog intenziteta signala izgledaju kao ovalna svjetlija područja od ostalog tkiva mozga (1, 5, 13). To su tzv. FASI lezije koje su značajka NF1. Češće se javljaju kod djece, najviše između 4. i 10. godine, a s dobi im broj opada (5, 13). Najčešće se nalaze u bazalnim ganglijima, subkortikalnoj bijeloj tvari, malom mozgu i moždanom deblu.

### 1.5. Dijagnostika neurofibromatoze tip 1

Za dijagnostiku NF1 bitni su NIH kriteriji (National Institutes of Health) koji su dogovoreni 1987. godine od strane Američkog instituta za zdravlje (1, 5, 7, 12, 14). Prema ovim kriterijima, da bi se postavila dijagnoza mora postojati 2 ili više simptoma bolesti. Međutim, zbog postojanja drugih genetičkih poremećaja čiji se simptomi podudaraju s onima kao NF1, javila se potreba revizije tih kriterija te je objavljen međunarodni konsenzus izmjenjenih preporuka (12, 14). NIH kriteriji za postavljanje dijagnoze NF1 su:  $\geq 6$  kožnih pjega boje bijele kave (*café au lait* pjege) veličine  $\geq 0,5$  cm u najvećem promjeru prije puberteta ili  $\geq 1,5$  cm poslije puberteta,  $\geq 2$  neurofibroma bilo kojeg tipa ili jedan pleksiformni neurofibrom, aksilarna (pazušna) i/ili ingvinalna (preponska) kožna pjegavost, optički gliom,  $\geq 2$  Lischova nodula šarenice oka, različite koštane promjene kao što su displazija krila sfenoidalne kosti lica, savinuće i/ili prorjeđenje korteksa dugih kostiju s pseudoartrozom ili bez nje, prvi stupanj krvnog srodstva s NF1 (roditelj, brat ili sestra, potomak) (1, 12). Nadalje, zbog prirode bolesti potrebna je suradnja više stručnjaka: dermatolog, ortoped, neurolog, kardiolog, oftalmolog, pulmolog, endokrinolog, gastroenterolog, otorinolaringolog te je potrebna procjena tjelesnog rasta i psihomotornog razvoja (1). Dermatolog će otkriti promjene koje će postaviti sumnju na NF1, dok će oftalmološki pregled uključivati biomikroskopski pregled prednjeg segmenta oka, procjenu vidne oštine, pregled fundusa oka, optičkih medija, mjerenje očnog tlaka, test za raspoznavanje boja te evocirani vidni potencijali. Neurološkim pregledom dobit će se uvid u odstupanja koja mogu upućivati na lezije perifernog i središnjeg živčanog sustava. Od ostalih pretraga koristi se RTG pretraga za prikaz koštanih promjena, kao i CT. MR mozga ima visoku dijagnostičku točnost kod djece od 2 do 6 godina i može biti presudan za potvrdu kliničke dijagnoze ukoliko djeca imaju samo pjege bijele kave kao jedini vanjski znak (1). Također bitan je i MR orbite u dijagnostici optičkih glioma. Moguće je i genetičko testiranje.

## 1.6. Mogućnosti liječenja

Kada se govori o liječenju NF1 misli se na liječenje komplikacija. Tako je standard u liječenju tumora još uvijek kirurški zahvat, te kemoterapija i zračenje ukoliko se radi o malignitetu. Selumetinib, koji je selektivni inhibitor kinaza aktiviranih mitogenom (MEK), pokazao je obećavajuće rezultate kada se radi o liječenju tumora u NF1 kod djece (7, 15, 16). Osim selumetiniba i drugi MEK inhibitori su ušli u ispitavanja i zasad pokazala zadovoljavajuće rezultate (7). Kod kožnih promjena koje psihološki opterećuju bolesnika preporučuju se dermatološki kozmetički tretmani. Ukoliko postoji svrbež koriste se antihistaminici. Liječenje koštanih promjena uključuje brojne postupke: kirurško liječenje, nošenje ortoze, te liječenje bisfosfonatima u bolesnika s NF1 i osteoporozom. Nadalje, djeca s poteškoćama učenja zahtijevaju suradnju liječnika i ostalih stručnjaka. Zatim se prema stupnju poteškoća i intelektualnih sposobnosti donosi odluka o školovanju djeteta, odnosno hoće li se školovati prema redovnom programu, prilagođenom ili posebnom. Osim ovoga, kod djece i mladih su česte psihološke patnje, te ih je potrebno na vrijeme prepoznati i omogućiti pomoć psihijatra ili psihologa (1, 5). Genetičko savjetovanje je još jedan aspekt koji je bitan oboljelima od NF1 te članovima njihovih obitelji pri čemu ih se informira o prirodi i učincima bolesti.

## 2. CILJ

Ciljevi istraživanja su:

1. Ispitati kliničke značajke djece s neurofibromatozom tip 1
2. Ispitati rezultate dijagnostičkih pretraga koje su učinjene radi dokazivanja stanja kod dijagnoze

### 3. ISPITANICI I METODE

#### 3.1. Ustroj studije

Presječno istraživanje s povjesnim podacima.

#### 3.2. Ispitanici

U istraživanju se koristila medicinska dokumentacija 12-ero djece koji se prate u Neuropedijatrijskoj ambulanti Opće županijske bolnice (OŽB) Požega od 2002. do 2021. godine. Istraživanje je provedeno uz suglasnost voditelja Odjela za pedijatriju u OŽB Požega.

#### 3.3. Metode

Podatci o ispitanicima prikupljeni su pregledom medicinske dokumentacije preko bolničkog informacijskog sustava (BIS) na Odjelu pedijatrije OŽB-a Požega. Prikupljeni su podatci o dobi, spolu, osnovnoj bolesti, trajanju bolesti, elementima kliničke slike, pridruženim bolestima, kliničkom tjelesnom i neurološkom pregledu, laboratorijskim pretragama, okulističkim ispitivanjima, EEG, MRI mozga, podaci o rodoslovnom stablu na NF1, UZV srca, abdomena i bubrega, ORL obrada te obrada psihologa i logopeda.

#### 3.4. Statističke metode

Kategorijski podatci prikazani su apsolutnim frekvencijama i ukupnim brojem. Razlike u kategoričkim varijablama testirane su Fisherovim egzaktnim testom. Sve P vrijednosti su dvostrane. Razina značajnosti je postavljena na  $\alpha = 0,05$ . Za statističku obradu koristio se MedCalc® Statistical Software version 20.218 (*MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2023*).

#### 4. REZULTATI

Istraživanje je provedeno na 12 djece od kojeg je 3/12 muškog, a 9/12 ženskog spola. Pri postavljanju dijagnoze 7/12 djece je bilo mlađe od jedne godine, dok ih je 5/12 bilo staro jednu ili više godina, odnosno jedna, dvije, četiri, pet i šesnaest godina. S obzirom na značajke kliničke slike, pjege bijele kave ima 12/12 ispitanika, aksilarna ili ingvinalna pjegavost prisutna je kod 1/12 ispitanika, neurofibromi su se pojavili kod 6/12 ispitanika. Kožni neurofibromi nešto su se češće javljali u odnosu na potkožne i pleksiformne neurofibrome. Optički gliomi su prisutni kod 4/12 ispitanika, Lischovi čvorići kod 3/12 ispitanika, a koštane promjene kod 6/12 ispitanika. Pozitivnu obiteljsku anamnezu ima 7/12 ispitanika.

Pjege bijele kave uočile su se kod 5/12 ispitanika mlađih od jedne godine. Kod svih ispitanika s pozitivnom obiteljskom anamnezom, ona je bila poznata prije prve godine života ispitanika. Kod 1/12 ispitanika su koštane promjene uočene prije prve godine života. Druge značajke su se javile kada su ispitanici imali jednu ili više godina života (Tablica 1. i Tablica 2.).

**Tablica 1. Osobitost kliničke slike u odnosu na spol**

|                                    | Muški spol<br>(n = 3) | Ženski spol<br>(n = 9) | Ukupno<br>(n = 12) | <i>P</i> * |
|------------------------------------|-----------------------|------------------------|--------------------|------------|
| Pjege bijele kave                  | 3/3                   | 9/9                    | 12/12              | -          |
| Aksilarna ili ingvinalna pjegavost | 0                     | 1/9                    | 1/12               | > 0,99     |
| Neurofibromi                       | 2/3                   | 4/9                    | 6/12               | > 0,99     |
| Kožni                              | 0                     | 3/9                    | 3/12               | 0,51       |
| Potkožni                           | 1/3                   | 1/9                    | 2/12               | 0,51       |
| Pleksiformni                       | 1/3                   | 0                      | 1/12               | 0,25       |
| Optički gliom                      | 2/3                   | 2/9                    | 4/12               | 0,25       |
| Lischovi čvorići                   | 1/3                   | 2/9                    | 3/12               | > 0,99     |
| Koštane promjene                   | 2/3                   | 4/9                    | 6/12               | > 0,99     |
| NF1 u obitelji                     | 2/3                   | 5/9                    | 7/12               | > 0,99     |

\*Fisherov egzaktini test



**Tablica 2. Osobitost kliničke slike u odnosu na dob**

|                                    | < 1 godine | 1 i više godina | Ukupno | <i>P</i> * |
|------------------------------------|------------|-----------------|--------|------------|
| Pjege bijele kave                  | 5          | 7               | 12/12  | -          |
| Aksilarna ili ingvinalna pjegavost | 0          | 1               | 1/12   | > 0,99     |
| Neurofibromi                       | 1          | 5               | 6/12   | 0,61       |
| Kožni                              | 1          | 2               | 3/6    | > 0,99     |
| Potkožni                           | 0          | 2               | 2/6    | 0,47       |
| Pleksiformni                       | 0          | 1               | 1/6    | > 0,99     |
| Optički gliom                      | 1          | 3               | 4/12   | 0,08       |
| Lischovi čvorići                   | 0          | 3               | 3/12   | 0,20       |
| Koštane promjene                   | 1          | 5               | 6/12   | 0,24       |
| NF1 u obitelji                     | 7          | 0               | 7/12   | 0,31       |

\*Fisherov egzakti test

Pregled na koštane promjene je urađen kod 7/12 ispitanika, od kojih je samo 1/7 ispitanica imala uredan nalaz. Najčešća koštana promjena je bila skolioza koju ima 3/7 ispitanika. Nadalje, samo je 1/7 ispitanika bilo mlađe od jedne godine kada je utvrđeno da ima makrokranij, dok su ispitanici za ostale koštane promjene imali jednu i više godina (Tablica 3. i Tablica 4.).

**Tablica 3. Koštane promjene u odnosu na spol**

|   | Muški spol<br>(n = 2) | Ženski spol<br>(n = 5) | Ukupno<br>(n = 7) |
|---|-----------------------|------------------------|-------------------|
| Kifoza                                    | 2/2                   | 0                      | 2/7               |
| Skolioza                                  | 2/2                   | 1/5                    | 3/7               |
| Pedes plani                               | 1/2                   | 1/5                    | 2/7               |
| Protruzija diska                          | 1/2                   | 1/5                    | 2/7               |
| Spondiloza                                | 1/2                   | 0                      | 1/7               |
| Artrotske promjene malih zglobova         | 1/2                   | 0                      | 1/7               |
| Uži lateralni recesusi i neuralni foramen | 1/2                   | 0                      | 1/7               |
| Crura vara                                | 0                     | 1/5                    | 1/7               |
| Osteohondroza                             | 0                     | 1/5                    | 1/7               |
| Makrokranij                               | 0                     | 1/5                    | 1/7               |
| Uredan nalaz                              | 0                     | 1/5                    | 1/7               |

**Tablica 4. Koštane promjene kod ispitanika u dobi od 1 i više godina**

|  | 1 i više godina<br>(n = 5) |
|--|----------------------------|
| Kifoza                                       | 2                          |
| Skolioza                                     | 3                          |
| Pedes plani                                  | 2                          |
| Protruzija diska                             | 2                          |
| Spondiloza                                   | 1                          |
| Artrotske promjene malih zglobova            | 1                          |
| Uži lateralni recesusi i neuralni<br>foramen | 1                          |
| Crura vara                                   | 1                          |
| Osteohondroza                                | 1                          |
| Makrokranij                                  | 0                          |
| Uredan nalaz                                 | 1                          |

EEG nalaz je kod 7/10 ispitanika u granicama normale. Patološki EEG se pojavljivao samo kod ženskog spola. Svi ispitanici su bili stariji od jedne ili više godina (Tablica 5. i Tablica 6.).

**Tablica 5. EEG nalaz u odnosu na spol**

|   | Muški spol<br>(n = 3) | Ženski spol<br>(n = 7) | Ukupno<br>(n = 10) |
|---|-----------------------|------------------------|--------------------|
| Fokalno dizritmičan – CP šiljci desno                             | 0                     | 1/7                    | 1/10               |
| Dizritmičan – zašiljeni spori valovi obostrano straga, više desno | 0                     | 1/7                    | 1/10               |
| Dizritmičan – iregularne osnovne aktivnosti                       | 0                     | 1/7                    | 1/10               |
| Nalaz u granicama normale   | 3/3                   | 4/7                    | 7/10               |

**Tablica 6. EEG nalaz kod ispitanika u dobi od 1 i više godina**

|   | 1 i više godina<br>(n = 10) |
|---|-----------------------------|
| Fokalno dizritmičan – CP šiljci desno                             | 1                           |
| Dizritmičan – zašiljeni spori valovi obostrano straga, više desno | 1                           |
| Dizritmičan – iregularne osnovne aktivnosti                       | 1                           |
| Nalaz u granicama normale   | 7                           |

MRI nalaz je pokazao da 4/10 ispitanika ima nalaz u granicama normale, a po jedno dijete ima dilataciju lateralne komore bez lezija, posebno okcipitalno, širu 4. moždanu komoru bez lezija, zadebljanje interventrikularnog septum peluciduma promjera do 22 mm, lijevo apikotemporalno arahnoidalnu cistu 40 x 15 mm, hipoplaziju corpus callosa u dorzalnom dijelu, agenezu prednje komisure, selu turciku smanjenih dimenzija, infundibulum elongiran, medioponiran, manju cistu pinealne žlijezde promjera 4 mm, temporoapikalno desno arahnoidalnu cistu veličine 24 x 12,5 mm. FASI lezije su se pojavile kod 3/10 ispitanika, a bile su lokalizirane u bazalnim ganglijima, cerebralnim pediklima, cerebelarnim

pedunkulima, talamusu, bijeloj tvari velikog i malog mozga te uz lateralne komore. Do regresije FASI lezija došlo je kod 1/10 ispitanica. Po jedno dijete ima bilateralni optički gliomi u intraorbitalnom, prehipjzatskom te supraselarnom dijelu, zadebljanje desnog optičkog živca uz bulbus te uz optički kanal, hijazmu i oba n. opticusu zadebljane i infiltrirane do orbitalnih otvora, desni u cijelom toku promjera do 7 mm, lijevi u prehipjzatskom segmentu promjera oko 5 mm, prehipjzatski oba optikusa proširena, desni mjeri 7,3 mm, a lijevi 8 mm na poprečnim presjecima, te je voluminozniji prikaz hijazme nervi optici. Samo 1/10 ispitanik je bio mlađi od jedne godine s nalazom bilateralnog optičkog glioma u intraorbitalnom, prehipjzatskom te supraselarnom dijelu, ostali ispitanici su imali jednu ili više godina pri dobivanju njihovog nalaza (Tablica 7. i Tablica 8.).

**Tablica 7. MRI nalaz u odnosu na spol**

|  | Muški spol<br>(n = 3) | Ženski spol<br>(n = 7) | Ukupno<br>(n = 10) |
|--|-----------------------|------------------------|--------------------|
| Dilatacija lateralne komore bez lezija, posebno okcipitalno                          | 1/3                   | 0                      | 1/10               |
| Šira 4. moždana komora bez lezija  | 1/3                   | 0                      | 1/10               |
| Zadebljanje interventrikularnog septum peluciduma promjera do 22 mm                  | 1/3                   | 0                      | 1/10               |
| Lijevo apikotemporalno arahnoidalna cista 40 x 15 mm                                 | 1/3                   | 0                      | 1/10               |
| Hipoplazija corpus callosa u dorzalnom dijelu  | 0                     | 1/7                    | 1/10               |
| Ageneza prednje komisure   | 0                     | 1/7                    | 1/10               |
| Sela turcika smanjenih dimenzija, infundibulum elongiran, medioponiran               | 0                     | 1/7                    | 1/10               |
| Manja cista pinealne žlijezde promjera 4 mm  | 0                     | 1/7                    | 1/10               |
| Temporoapikalno desno arahnoidalna cista veličine 24 x 12,5 mm                       | 0                     | 1/7                    | 1/10               |
| FASI lezije  | 0                     | 3/7                    | 3/10               |
| Regresija FASI lezija  | 0                     | 1/7                    | 1/10               |
| Bilateralni optički gliomi u intraorbitalnom, prehipjzatskom te supraselarnom dijelu | 1/3                   | 0                      | 1/10               |
| Zadebljanje desnog optičkog živca uz bulbus te uz optički kanal                      | 1/3                   | 0                      | 1/10               |

**Tablica 7. MRI nalaz u odnosu na spol**

|  | Muški spol<br>(n = 3) | Ženski spol<br>(n = 7) | Ukupno<br>(n = 10) |
|--|-----------------------|------------------------|--------------------|
| Hijazma i oba n. opticususa zadebljani i infiltrirani do orbitalnih otvora, desni u cijelom toku promjera do 7 mm, lijevi u prehijazmatskom segmentu promjera oko 5 mm | 0                     | 1/7                    | 1/10               |
| Prehijazmatski oba optikusa proširena, desni mjeri 7,3 mm, a lijevi 8 mm na poprečnim presjecima, te je voluminozniji prikaz hijazme nervi optici                      | 0                     | 1/7                    | 1/10               |
| Nalaz u granicama normale  | 1/3                   | 3/7                    | 4/10               |

**Tablica 8. MRI nalaz u odnosu na dob**

|  | 1 i više godina<br>(n = 9) |
|--|----------------------------|
| Dilatacija lateralne komore bez lezija, posebno okcipitalno  | 1                          |
| Šira 4. moždana komora bez lezija  | 1                          |
| Zadebljanje interventrikularnog septum peluciduma promjera do 22 mm  | 1                          |
| Lijevo apikotemporalno arahnoidalna cista 40 x 15 mm   | 1                          |
| Hipoplazija corpus callosuma u dorzalnog dijelu  | 1                          |
| Ageneza prednje komisure   | 1                          |
| Sela turcika smanjenih dimenzija, infundibulum elongiran, medioponiran   | 1                          |
| Manja cista pinealne žlijezde promjera 4 mm  | 1                          |
| Temporoapikalno desno arahnoidalna cista veličine 24 x 12,5 mm   | 1                          |
| FASI lezije  | 1                          |
| Regresija FASI lezija  | 1                          |
| Bilateralni optički gliomi u intraorbitalnom, prehijazmatskom te supraselarnom dijelu  | 0                          |
| Zadebljanje desnog optičkog živca uz bulbus te uz optički kanal  | 1                          |
| Hijazma i oba n. opticususa zadebljani i infiltrirani do orbitalnih otvora, desni u cijelom toku promjera do 7 mm, lijevi u prehijazmatskom segmentu promjera oko 5 mm | 1                          |
| Prehijazmatski oba optikusa proširena, desni mjeri 7,3 mm, a lijevi 8 mm na poprečnim presjecima, te je voluminozniji prikaz hijazme nervi optici                      | 1                          |
| Nalaz u granicama normale  | 4                          |

Nalaz ehokardiografije kod 5/6 djece je uredan, a kod 1/6 djece postoji prolaps mitralne valvule. Ehokardiografija je urađena i uredna samo kod 1 ispitanika mlađeg od jedne godine, dok su svi ostali ispitanici imali jednu ili više godina pri urađenoj ehokardiografiji (Tablica 9. i Tablica 10.).

**Tablica 9. Nalaz ehokardiografije u odnosu na spol**

|                          | Muški spol<br>(n = 2) | Ženski spol<br>(n = 4) | Ukupno<br>(n = 6) |
|--------------------------|-----------------------|------------------------|-------------------|
| Prolaps mitralne valvule | 0                     | 1/4                    | 1/6               |
| Uredan nalaz             | 2/2                   | 3/4                    | 5/6               |

**Tablica 10. Nalaz ehokardiografije u odnosu na dob**

|                          | < 1 godine<br>(n = 1) | 1 i više godina<br>(n = 5) | Ukupno<br>(n = 6) |
|--------------------------|-----------------------|----------------------------|-------------------|
| Prolaps mitralne valvule | 0                     | 1                          | 1/6               |
| Uredan nalaz             | 1                     | 4                          | 5/6               |

Nalaz UZV abdomena i bubrega je kod 4/6 ispitanika uredan, dok je 1/6 ispitanika imala opstipaciju i podvostručenje kanalnog sustava bubrega, a 1/6 ispitanika blagu splenomegaliju. Svi ispitanici su imali jednu ili više godina pri dobitku nalaza (Tablica 11. i Tablica 12.).

**Tablica 11. Nalaz UZV abdomena i bubrega u odnosu na spol**

|   | Muški spol<br>(n = 2) | Ženski spol<br>(n = 4) | Ukupno<br>(n = 6) |
|---|-----------------------|------------------------|-------------------|
| Blaga splenomegalija                    | 1/2                   | 0                      | 1/6               |
| Opstipacija                             | 0                     | 1/4                    | 1/6               |
| Podvostručenje kanalnog sustava bubrega | 0                     | 1/4                    | 1/6               |
| Uredan nalaz                            | 1/2                   | 3/4                    | 4/6               |

**Tablica 12. Nalaz UZV abdomena i bubrega kod ispitanika u dobi od 1 i više godina**

|  | 1 i više godina<br>(n = 6) |
|--|----------------------------|
| Blaga splenomegalija                       | 1                          |
| Opstipacija                                | 1                          |
| Podvostručenje kanalnog sustava<br>bubrega | 1                          |
| Uredan nalaz                               | 4                          |

Audiološki nalazi su kod 5/7 ispitanika uredni, a po jedan ispitanik ima desno perceptivnu naglušost na razini 50 - 60 - 50 dB, te problem u provođenju slušne informacije na razini moždanog debla i talamokortikalne razine. Svi ispitanici su imali jednu ili više godina u vrijeme dijagnostičke obrade. (Tablica 13. i Tablica 14.).

**Tablica 13. Nalaz audiološke obrade u odnosu na spol**

|  | Muški spol<br>(n = 2) | Ženski spol<br>(n = 5) | Ukupno<br>(n = 7) |
|--|-----------------------|------------------------|-------------------|
| Desno perceptivna naglušost na razini 50 -<br>60 - 50 dB   | 1 / 2                 | 0                      | 1 / 7             |
| Problem u provođenju slušne informacije<br>na razini moždanog debla i<br>talamokortikalne razine | 0                     | 1 / 5                  | 1 / 7             |
| Uredan nalaz   | 1 / 2                 | 4 / 5                  | 5 / 7             |

**Tablica 14. Nalaz audiološke obrade kod ispitanika u dobi od 1 i više godina**

|  | 1 i više godina<br>(n = 7) |
|--|----------------------------|
| Desno perceptivna naglušost na razini 50 - 60 - 50 dB                                      | 1                          |
| Problem u provođenju slušne informacije na razini moždanog debla i talamokortikalne razine | 1                          |
| Uredan nalaz   | 5                          |

Na testovima inteligencije kod psihologa, 3/5 ispitanika ima ekstremno niske rezultate, dok po 1 ispitanik ima prosječne rezultate, te prosječne do superiorne rezultate. Na procjeni ponašanja kod psihologa, po 1/7 ispitanik ima uredno, hiperaktivno, nesigurno ponašanje, te sklonost samoozljeđivanju. Po 2/7 ispitanika su infantilnijeg i osjetljivijeg ponašanja. Svi ispitanici su imali jednu ili više godina pri dobitku rezultata testova inteligencije te pri psihološkoj procjeni ponašanja (Tablica 15. i Tablica 16.). 5/10 ispitanika školu pohađa prema posebnom programu od čega su 2 dječaka i 3 djevojčice, dok 2 ispitanika još nisu školske dobi.

**Tablica 15. Rezultati testova inteligencije u odnosu na spol**

|                                   | Muški spol<br>(n = 1) | Ženski spol<br>(n = 4) | Ukupno<br>(n = 5) |
|-----------------------------------|-----------------------|------------------------|-------------------|
| Ekstremno niski rezultati         | 1/1                   | 2/4                    | 3/5               |
| Prosječni rezultati               | 0                     | 1/4                    | 1/5               |
| Prosječni do superiorni rezultati | 0                     | 1/4                    | 1/5               |



**Tablica 16. Rezultati procjene ponašanja u odnosu na spol**

|                         | Muški spol<br>(n = 1) | Ženski spol<br>(n = 6) | Ukupno<br>(n = 7) |
|-------------------------|-----------------------|------------------------|-------------------|
| Uredno                  | 0                     | 1/6                    | 1/7               |
| Infantilno              | 1/1                   | 1/6                    | 2/7               |
| Osjetljivo              | 0                     | 2/6                    | 2/7               |
| Hiperaktivno            | 0                     | 1/6                    | 1/7               |
| Nesigurno               | 0                     | 1/6                    | 1/7               |
| Sklono samoozljeđivanju | 0                     | 1/6                    | 1/7               |

Na logopedskim procjenama sudjelovale su samo ispitanice. 3/4 ispitanice su imale usporen jezični i govorni razvoj. Uredan nalaz ima 1/4 ispitanice. Od poremećaja izgovora postoji sigmatizam kod 2/2 ispitanika, lambdaicizam kod 1/1, izostavljanje riječi, naglašenog sloga i zamjene glasova kod 2/2 te neodređena dislalija kod 1/1 ispitanice. Svi ispitanici su imali jednu ili više godina pri logopedskoj procjeni.

9/12 ispitanika ima neku drugu ili pridruženu bolest. Od ostalih i pridruženih bolesti, 6/12 ispitanika ima glavobolje, 4/12 ispitanika ima neki od poremećaja refrakcije, po 2/12 ispitanika ima epilepsiju, strabizam te arahnoidalnu cistu, a po 1/12 ispitanik ima amaurozu, nistagmus, distoni sindrom, gigantizam, nizak rast, alopeciju te psihijatrijske dijagnoze: organski poremećaji ličnosti i poremećaj ponašanja, uzrokovan bolešću, oštećenjem i disfunkcijom mozga, nespecifičan; umjerena mentalna retardacija; drugi poremećaji razvoja govora i jezika; specifični miješani razvojni poremećaji; poremećaj psihičkog razvoja nespecifični. Po 1/12 ispitanik s dijagnozom strabizma i distonog sindroma je bio mlađi od jedne godine pri postavljanju dijagnoze, dok su ostali ispitanici imali jednu ili više godina (Tablica 17. i Tablica 18.).

**Tablica 17. Ostale i pridružene bolesti u odnosu na spol**

|                       | Muški spol<br>(n = 3) | Ženski spol<br>(n = 9) | Ukupno<br>(n = 12) |
|-----------------------|-----------------------|------------------------|--------------------|
| Glavobolja            | 3/3                   | 3/9                    | 6/12               |
| Poremećaji refrakcije | 2/3                   | 2/9                    | 4/12               |
| Epilepsija            | 1/3                   | 1/9                    | 2/12               |
| Strabizam             | 0                     | 2/9                    | 2/12               |
| Arahnoidalna cista    | 1/3                   | 1/9                    | 2/12               |
| Amauroza              | 1/3                   | 0                      | 1/12               |
| Nistagmus             | 1/3                   | 0                      | 1/12               |
| Distoni sindrom       | 0                     | 1/9                    | 1/12               |
| Gigantizam            | 0                     | 1/9                    | 1/12               |
| Nizak rast            | 0                     | 1/9                    | 1/12               |
| Alopecija             | 0                     | 1/9                    | 1/12               |
| F07.9                 | 0                     | 1/9                    | 1/12               |
| F71                   | 0                     | 1/9                    | 1/12               |
| F80.8                 | 0                     | 1/9                    | 1/12               |
| F83                   | 0                     | 1/9                    | 1/12               |
| F89                   | 0                     | 1/9                    | 1/12               |

**Tablica 18. Ostale i pridružene bolesti u odnosu na dob**

|                       | < 1 godine<br>(n = 1) | 1 i više godina<br>(n = 11) | Ukupno<br>(n = 12) |
|-----------------------|-----------------------|-----------------------------|--------------------|
| Glavobolja            | 0                     | 6                           | 6/12               |
| Poremećaji refrakcije | 0                     | 4                           | 4/12               |
| Epilepsija            | 0                     | 2                           | 2/12               |
| Strabizam             | 1                     | 1                           | 2/12               |
| Arahnoidalna cista    | 0                     | 2                           | 2/12               |
| Amauroza              | 0                     | 1                           | 1/12               |
| Nistagmus             | 0                     | 1                           | 1/12               |
| Distoni sindrom       | 1                     | 0                           | 1/12               |
| Gigantizam            | 0                     | 1                           | 1/12               |
| Nizak rast            | 0                     | 1                           | 1/12               |
| Alopecija             | 0                     | 1                           | 1/12               |
| F07.9                 | 0                     | 1                           | 1/12               |
| F71                   | 0                     | 1                           | 1/12               |
| F80.8                 | 0                     | 1                           | 1/12               |
| F83                   | 0                     | 1                           | 1/12               |
| F89                   | 0                     | 1                           | 1/12               |

U neurološkom statusu, 4/12 ispitanika ima oslabljen tonus, kod po 3/8 ispitanika testovi ravnoteže nisu uredni, 2/8 ispitanika nema urednu komunikaciju, a po 1 ispitanik ima patološke tetivne reflekse, ispade kranijalnih živaca, motorike i sensorike, testove dijadohokineze koji nisu uredni. Strabizam ima 2/12 ispitanika, dok po 1 ispitanik ima amaurozu, nistagmus i distoni sindrom.

U načinima liječenja, kod 4/6 ispitanika s neurofibromima uradio se kirurški zahvat za uklanjanje neurofibroma, 1/4 ispitanika s optičkim gliomom podvrgnut je kemoterapiji, 1 ispitanica s prolapsom mitralne valvule uzima profilaksu bakterijskog endokarditisa, 1/7 ispitanica ide na tretmane kod psihologa, 4/5 ispitanica s govorno-jezičnim teškoćama ide na logopedsku terapiju, a 2 ispitanice s epilepsijom uzimaju antikonvulzivnu terapiju.

## 5. RASPRAVA

Provedeno je istraživanje presječnog tipa s povijesnim podacima na Odjelu pedijatrije OŽB-a Požega. U istraživanje je uključeno 12 djece koji se prate u Neuropedijatrijskoj ambulanti Opće županijske bolnice (OŽB) Požega od 2002. do 2021. godine.

U našem istraživanju bilo je više djece ženskog spola, dok istraživanja pokazuju kako je pojavnost podjednaka u oba spola (1, 5, 7). U provedenom istraživanju sva djeca su imala pjege bijele kave, što pokazuje kako su one najčešći klinički znak NF1 (17). Pojavile su se kod 5-ero djece mlađih od 1 godine i kod 7 djece koji su imali 1 ili više godina što odgovara navodima da su prisutne već po rođenju ili se počinju razvijati u dojenačkoj dobi te da su prisutne kod 99 % djece od 3 godine (1, 18). Prema istraživanjima, aksilarna ili ingvinalna pjegavost javlja se kod 90 % oboljelih (19). U ovom istraživanju, aksilarna ili ingvinalna pjegavost javila se kod 1 ispitanice, u dobi od 1 ili više godina što odgovara istraživanjima da se javlja nakon 3 godine te s dobi učestalost raste (1, 12). Polovica ispitanika ima prisutne neurofibrome, pri čemu je spolna distribucija jednaka za oba spola, s tek blago većim brojem muške djece, što se podudara s istraživanjima o spolnoj nepristranosti. U ovom istraživanju, kožni neurofibromi su se javljali najčešće, što odgovara istraživanjima da su upravo oni i najčešći (18). Pleksiformni neurofibrom prisutan je kod samo 1 ispitanika, što se ne podudara s istraživanjima da se javljaju kod oko 20 % - 50 % djece (1, 20). Pojavnost optičkog glioma nije spolno specifična, odnosno jednako se javlja kod djece muškog i ženskog spola što nije jednako istraživanju koje tvrdi da je češća pojavnost kod djevojčica (1, 21). Svi ispitanici, osim jednog, su imali 1 ili više godina pri pojavi optičkog glioma. Lischovi noduli šarenice su najčešća promjena oka u NF1. U ovom istraživanju troje ispitanika je imalo Lischove nodule, bez značajne razlike s obzirom na spol, pri čemu su svi imali 1 ili više godina što odgovara ostalim provedenim istraživanjima gdje se Lischovi noduli javljaju u oko 22 % djece do pete godine starosti, nakon čega njihova učestalost raste (22). Koštane promjene postoje kod 6 djece, pri čemu ih ima nešto više kod djevojčica. Skolioza kao najčešća koštana promjena u NF1 i dalje nema točnu prevalenciju, ali prema Toro i sur. učestalost skolioze je 9,8 %, dok je u drugim istraživanjima učestalost 46,9 % (23-25). Neki autori pak navode da se javlja s učestalošću 10 % - 30 % (1). U ovom istraživanju skolioza je bila najčešća koštana promjena koju ima 3 djece s blago većom pojavom kod dječaka, ali bez značajne spolne razlike, što odgovara i prethodno provedenim istraživanjima (23), a pri dijagnozi sva djeca su imala 1 ili više godina. Nakon skolioze, česta je i pojava kifoze koju ima 2 dječaka. Oba dječaka imaju i skoliozu pored kifoze te im je potom postavljena dijagnoza kifoskolioze u koju skolioza ima tendenciju prijeći (1). Nadalje, po 2 djece ima ravna stopala

(pedes plani) te protruziju diska te se obje promjene javljaju jednako kod muškog i ženskog spola, pri čemu su svi ispitanici imali 1 ili više godina pri postavljanju dijagnoze. Ravna stopala su udružena s niskim tonusom mišića kod djece s NF1 (3). Od ostalih promjena po 1 dijete je imalo spondilozu, artrotske promjene malih zglobova, uže lateralne recesuse i neuralni foramen, crura vara, osteohondrozu te makrokranij. Spondiloza, artrotske promjene malih zglobova i uži lateralni recesusi i neuralni foramen javljale su se kod dječaka, dok su crura vara, osteohondroza i makrokranij bili prisutni kod djevojčica, no bez značajnih razlika u spolu. Iako su deformiteti nogu, kao genua vara, te makrokranija nešto učestaliji kod djece s NF1, nisu specifični za ovu bolest te se ne koriste kao dijagnostički kriterij, iako mogu pomoći u formiranju suspektne dijagnoze kod djece koja već imaju pjege bijele kave (1). U istraživanjima mikrodelecija kod NF1, pokazalo se da je makrokranija najčešća promjena koštanog sustava u tipu 1 mikrodelecija, dok je kod atipičnih mikrodelecija bila jako rijetka (26). U istom istraživanju napominje se kako je mozaicizam rijedak kod mikrodelecija tipa 1, dok je češći kod mikrodelecija tipa 2 i atipičnih mikrodelecija (26). U ovom istraživanju samo je jedna djevojčica imala makrokranij, a bila je mlađa od godine dana kad je utvrđeno ovo stanje, te je kod nje utvrđen mozaicizam nakon genetičkog testiranja. Od 7 djece kod kojih su ispitane koštane promjene, samo je jedna djevojčica imala uredan nalaz. Kako je poznato, u 50 % slučajeva nastanka NF1 radi se o nasljeđenim mutacijama. Ovo istraživanje pokazuje kako 7/12 djece ima pozitivnu obiteljsku anamnezu na NF1 za koju se znalo već prije prve godine života.

Kod 10 djece starosti 1 ili više godina, učinjena je EEG obrada pri čemu 7 djece ima nalaz u granicama normale bez značajne razlike u spolu. Promjene u EEG-u uočene su samo kod 3 djevojčice, kod kojeg 2 djevojčice imaju dizritmičan nalaz, s tim da kod jedne postoji iregularna osnovna aktivnost, dok je kod druge riječ o zašiljenim sporim valovima obostrano straga, više desno. Treća djevojčica ima fokalno dizritmičan nalaz s CP šiljcima desno. Iako EEG kao rutinska metoda pregleda nije preporučljiva, u slučaju epileptičkih ili nekih drugih moždanih napadaja treba ga učiniti, kao i ako postoji sumnja na njih (1).

Neuroimaging ima važnu ulogu u dijagnostici i praćenju NF1. Najčešće parenhimalne abnormalnosti mozga u NF1 su okrugla ili ovalna područja, abnormalnog signalnog intenziteta tzv. FASI (27). U ovom istraživanju MRI nalaz je uredan kod 4/10 djece, dok su karakteristične FASI lezije nađene samo kod 3 djevojčice, te kod niti jednog dječaka. Osim ovih, nađene su i ostale promjene koje nisu povezane s osnovnom bolesti. Kod ispitanika u ovom istraživanju hiperintenzne promjene pronađene su u području bazalnih ganglija, talamusa, cerebeluma, uz lateralne komore, što se podudara s nalazima u dosadašnjim istraživanjima (1, 27, 28). Nadalje,

sva djeca s FASI promjenama imala su 1 ili više godina kada su utvrđene promjene što odgovara dosad provedenim istraživanjima o tome kako su se FASI promjene počele javljati kod djece nakon navršene 1 godine te postupno umnožavati (13). Kod samo jedne ispitanice je došlo do regresije FASI lezija u dobi od 9 godina što također odgovara istraživanjima da se s vremenom lezije povlače (13, 27, 28). Kod 4 djece MRI dijagnostikom utvrđeni su optički gliomi. Pojavnost je jednaka za oba spola, a samo je jedno dijete bilo mlađe od 1 godine pri nalasku optičkog glioma. Prema dosadašnjim istraživanjima optički gliomi mogu zahvatiti bilo koji dio vidnog puta, mogu zahvatiti jedan ili oba vidna živca, hijazmu, optički trakt, talamus te hipotalamus (1, 22, 29). U ovom istraživanju 3 djece ima zahvaćena oba vidna živca, 2 ima i zahvaćene hijazme te 1 samo desni optički živac uz optički kanal.

Ehokardiografija je urađena kod 6 djece, a 5 djece je imalo uredan nalaz bez značajne razlike u spolu. Novija istraživanja pokazuju kako se srčane mane kod bolesnika s NF1 javljaju u 12,6 % slučajeva, od čega je najčešća stenoza pulmonalne valvule, koja se prema istraživanjima javlja u 33,9 % slučajeva srčanih mana, zatim ju slijede anomalije mitralne valvule koje se javljaju u 32,3 % slučajeva, a predstavljaju ih stenoza mitralne valvule te insuficijencija mitralne valvule (30). Prolaps mitralne valvule se u tim istraživanjima javljao kod 5/20 ispitanika odnosno 25 % (30). Pojavnost srčanih mana u tome istraživanju zabilježena je nešto više kod ženskih ispitanica, a prosječna dob pri opservaciji je bila 12 godina i 7 mjeseci (30). U našem istraživanju, samo jedna djevojčica ima prolaps mitralne valvule, što je dijagnosticirano kada je djevojčica imala 1 ili više godina.

Učestalost gastrointestinalnih i retroperitonealnih simptoma u NF1 je 5 % do 25 %, a istraživanja o simptomima je malo, no ipak se kao najčešće manifestacije navode dispepsija, abdominalni bolovi, opstrukcija crijeva, krvarenje i konstipacija (1, 31). Prevalencija konstipacije kod djece s NF1 je 30 % (31). U ovom istraživanju samo jedna djevojčica ima opstipaciju, dok 1 dječak ima blagu splenomegaliju bez značajnih razlika za spol i pri starosti od 1 ili više godina. Nalaz odgovara manjoj učestalosti gastrointestinalnih simptoma u odnosu na dosadašnja istraživanja. Nadalje, renalne manifestacije u djece s NF1 su rijetke i uglavnom povezane s povišenim krvnim tlakom. U našem istraživanju ista djevojčica s opstipacijom ima i podvostručenje kanalnog sustava bubrega što je jedina renalna manifestacija u ovom radu. Također, odgovara dosadašnjim istraživanjima o rijetkosti ove pojave, gdje u jednom istraživanju 1 od 22 djece ima ureter duplex (32).

Malo je spoznaja o sluhu osoba s NF1. Ispitivanja sluha audiogramom i BERA-om kod pacijenata s NF1 treba biti prema kliničkim indikacijama (5). Prema jednom istraživanju sluha

BERA testiranjem kod pojedinaca s NF1, uočeno je da su rezultati bili abnormalni kod mnogih bolesnika s NF1 (33). Nadalje, u istom istraživanju uočeno je kako 23 % ispitanika ima problem u provođenju na razini moždanog debla, točnije između kohlearne jezgre i lateralnog lemniska (33). U ovom istraživanju, ispitivanja sluha su provedena tonalnom audiometrijom te BERA-om. Jedan dječak je na tonalnoj audiometriji pokazao provodnu naglušost, dok je jedna djevojčica na BERA dijagnosticirana s problemom u provođenju slušne informacije na razini moždanog debla i talamokortikalne razine. Iako je postojala indikacija za testiranje još 5 djece, svi nalazi su se pokazali urednima što govori o rijetkoj pojavi poteškoća sluha kod NF1. Također, nema značajne razlike u spolu, a ni u dobi s obzirom da su svi testirani imali 1 ili više godina kada su podvrgnuti ispitivanjima sluha.

Peto izdanje Dijagnostičkog i statističkog priručnika za mentalne poremećaje Američkog psihijatrijskog društva definira intelektualne poteškoće kao IQ rezultat od 70 ili niži s povezanim oštećenjima u adaptivnom funkcioniranju (34). Normalne vrijednosti na Wechslerovom testu inteligenciju su od 85 – 115, a djeca s NF1 postižu prosječne rezultate oko 90 (1). Intelektualne poteškoće se javljaju u 4 % - 8 % populacije djece s NF1 (1, 34). U ovom istraživanju, testiranju inteligencije podvrgnuto je 5 djece, od kojih su 4 djevojčice. Troje djece ima ekstremno niske rezultate testa inteligencije, jedna djevojčica ima prosječne rezultate, dok jedna ima prosječne do superiorne rezultate. Ovakvi rezultati mogu se objasniti tako da nije postojala indikacija psihologa za testiranje više djece IQ testom, stoga prevladavaju niži rezultati u odnosu na dosadašnja istraživanja. Nadalje, česti su i poremećaji ponašanja, pozornosti, čitanja, pisanja, jezika i pamćenja (1). Do 50 % oboljelih od NF1 pokazuje simptome slične ADHD-u i zadovoljava kriterije za dijagnozu ADHD-a (35). U ovom istraživanju, procjena ponašanja je izvedena na 7 djece. Ponašanja koja su opisana su: uredno, infantilno, osjetljivo, hiperaktivno, nesigurno te sklono samoozljeđivanju. Ova ponašanja znatno češće su se javljala kod djevojčica. S obzirom da je hiperaktivnost simptom sličan ADHD-u, a u ovom istraživanju se javlja kod 1 djeteta, što je ipak nešto manje od 50 % u odnosu na dosadašnja istraživanja. Značajke i komplikacije povezane s NF1 (tj. kožne i koštane promjene) mogu negativno utjecati na psihičko zdravlje pojedinaca s NF1 i u odrasloj dobi i u djetinjstvu (36). Kod djece i adolescenata do negativnog utjecaja može doći i zbog zlostavljanja od strane vršnjaka i osjećaja da su drugačiji od ostalih. Prema novim istraživanjima, 20/38 djece u dobi od 7 do 16 godina, je doživjelo zlostavljanje od strane vršnjaka, dok je njih 12 doživjelo zlostavljanje putem interneta što je kao posljedicu imalo anksiozne i depresivne simptome, te nisko samopoštovanje (36). U ovom istraživanju, psihološke poteškoće u ponašanju uočene su



samo kod djevojčica u vidu osjetljivosti, nesigurnosti i sklonosti samoozljeđivanju, što može ukazivati i na simptome slične ADHD-u, kao i na značajke povezane s NF1 koje negativno utječu na život oboljelih. Kognitivne, govorne-jezične poteškoće, poteškoće u učenju pogotovo čitanja, pisanja i matematike te poremećaj pozornosti i ponašanja značajno utječu na uspjeh u školi. U danskoj studiji je prikazano kako oboljeli od NF1 češće duže pohađaju osnovnu školu nego zdravi pojedinci i da je ta pojava nešto češća kod dječaka nego djevojčica (37). Djeca u Finskoj po završetku osnovne škole biraju hoće li upisati gimnaziju, nakon koje trebaju ići na fakultet, ili pak strukovnu školu, koja im pomaže razviti određene vještine. U istraživanju provedenom na finskoj populaciji adolescenata, pokazano je kako pojedinci s NF1 češće biraju strukovne škole nego gimnazije, a sukladno tome bilo je i manje završenog preddiplomskog i diplomskog obrazovanja u osoba s NF1 (38). U našem ispitivanju polovica školske djece pohađa školu prema posebnom programu, bez značajne razlike prema spolu, što pokazuje potrebu praćenja psihomotornog razvoja te napredovanja u obrazovanju odnosno školski uspjeh.

Poremećaji govora česti su kod djece s NF1. Rano prepoznavanje govorno-jezičnih teškoća važno je jer rane govorno-jezične teškoće mogu ukazivati na buduće poremećaje ponašanja i teškoća u učenju. U dosadašnjim istraživanjima utvrđeno je da oko 70 % djece ima kašnjenje u govorno-jezičnom razvoju, oko 30 % djece ima artikulacijske teškoće, poremećaje glasa 16 % djece, a probleme rezonancije glasa oko 40 % djece (1). Dislalija, odnosno poremećaj izgovora, je najčešći govorni poremećaj, označava nepreciznu ili pogrešnu artikulaciju, a može se očitovati kao izostavljanje glasa, njegova zamjena drugim glasom, iskrivljen izgovor pojedinih glasova, te dodavanje glasova nekim riječima ili skupinama glasova (39). U ovom istraživanju po logopedu su obrađene jedino djevojčice u dobi od 1 ili više godina. 3/4 ispitanica je imalo usporen jezični i govorni razvoj što prema broju testirane djece odgovara dosadašnjim spoznajama. Od dislalija javljali su se: sigmatizam, lambdaicizam, izostavljanje riječi, naglašenog sloga i zamjene glasova te jedna neodređena dislalija. Ove poremećaje artikulacije imale su 3 ispitanice, od kojih su neke imale i više od jednog artikulacijskog poremećaja.

U ovom istraživanju 9/12 ispitanika ima neku drugu ili pridruženu bolest. Najčešća je glavobolja, koju ima 6 djece s jednakim omjerom s obzirom na spol. Uzroci ovih glavobolja nisu poznati, ali postoje MRI promjene kod ispitanika koje mogu uzrokovati glavobolje. Iako je glavobolja prilično česta u bolesnika s NF1, rezultati novijih istraživanja pokazuju kako se glavobolja, koja nije posljedica drugih komplikacija, javlja u 18,75 % slučajeva, dok je u starijim istraživanjima o glavobolji bilo 50 % - 60 % (40). U istraživanju poremećaja refrakcije

kao što su miopija, hipermetropija i astigmatizam, utvrđeno je da nema statističke značajne razlike. Miopiju ima 22,8 % ispitanika s NF1, hipermetropiju 7,2 % i astigmatizam 17,4 % (41). U našem istraživanju poremećaje refrakcije ima 4/12 djece s jednakom pojavnosti kod dječaka i djevojčica te im je dijagnoza postavljena s 1 ili više godina. Čini se da pogreške refrakcije i biometrijski parametri oka nisu dodatni nalazi NF1, kao što je utvrđeno i u prijašnjim istraživanjima (41). U novijim istraživanjima, epilepsija se javlja u 13 % oboljelih od NF1, pri čemu je češća u djece ženskog spola 63 %, dok je pojavnost kod muškog spola 37 % (42). U našem istraživanju, epilepsiju ima 2/12 djece što je nešto malo češća pojavnost nego u dosadašnjim istraživanjima i jednaka je distribucija s obzirom na spol. Procijenjeno je da EEG može biti abnormalan kod 25 % oboljelih od NF1 (42). Najčešće epiletiformne promjene u EEG-u kod osoba s NF1 su fokalna dizritmičnost sa zašiljenim, ostrim valovima; općenita pojava zašiljenih valova ima prevalenciju od 5 % (42). U ovom istraživanju, EEG je u granicama normale kod jednog djeteta, dok kod drugog postoji fokalna dizritmičnost sa CP šiljcima desno što odgovara najčešćim epiletiformnim promjenama prema istraživanjima (42). Strabizam je jedna od čestih manifestacija kod optičkog glioma, a i prvi razlog pregleda djece pri sumnji na optički gliom (4). Novija istraživanja pokazuju da je pojava strabizma znatno češća, čak 27 %, kod djece oboljele od NF1 s optičkim gliomom, nego kod djece s NF1 bez optičkog glioma 7 %, bez bitne razlike u spolu (43). Nadalje, istraživanje pokazuje kako djeca oboljela od NF1 s optičkim gliomom imaju čak 4,13 puta veći rizik od razvijanja strabizma nego djeca s NF1 bez optičkog glioma (43). U ovom istraživanju, strabizam imaju samo 2 djevojčice, od kojih je jednoj dijagnosticiran prije navršene 1 godine života, a druga je imala 1 ili više godina kada je dijagnosticiran strabizam. Ova spoznaja se približno podudara s dosadašnjim spoznajama da se strabizam javlja u 15 % djece s NF1 (43). Od ostalih očnih promjena u ovom istraživanju javili su se još nistagmus i amauroza. Jedan dječak ima i amaurozu i nistagmus, a dijagnosticirani su mu pri 1 ili više godina. Uzrok ovih tegoba kod njega je optički gliom. Amauroza je kod našeg pacijenta nastala kao posljedica oštećenja vidnog živca tumorom i kemoterapijom. Nistagmus je karakterističan simptom sporadičnog oblika optičkog glioma lokaliziranog u optičkoj hijazmi i hipotalamusu (4). U istraživanju koje su proveli Siwá i suradnici, nistagmus se nije javio kod ni jednog ispitanika s NF1, dok je u sporadičnom slučaju troje ispitanika imalo nistagmus (4). U istom istraživanju pri ispitivanju vidne oštine, pokazalo se da pacijenti s NF1 imaju bolje rezultate nego pacijenti sa sporadičnim tipom optičkog glioma, s obzirom da kod NF1 pacijenata nije bilo pojave amauroze, a kod pacijenata bez NF1 je 65 % imalo amaurozu, koja prema WHO pripada jednoj od tri kategorije sljepoće (4). Ovim se potvrđuje da je slučaj iz ovog istraživanja zapravo iznimka, a ne pravilo

kada se radi o nistagmusu i amaurozi. Arahnoidalne ciste se mogu pojaviti kod pacijenata s NF1, ali je njihovu prevalenciju teško odrediti; obično su asimptomatske, a simptome proizvode ukoliko postoji kompresija cistom, ruptura ili rast iste (40). U ovom istraživanju, arahnoidalna cista je otkrivena kod 2 djece kada su imali 1 ili više godina, bez razlike u spolu te ne izazivaju smetnje kod pacijenata. Distonije u oboljelih od NF1 gotovo nema, a postojeći slučajevi su iznimno rijetki. U ovom istraživanju samo 1 djevojčica ima distoni sindrom koji joj je dijagnosticiran prije navršene 1 godine života. Poznato je da je NF1 povezana s pretjeranim rastom, a pretjerani rast može nastati u više situacija. Dosadašnja istraživanja su pokazala kako gigantizam može nastati zbog brojnih delecija gena NF1, a javlja se čak i prije druge godine života (1, 44). Nadalje, poznata je povezanost NF1 i optičkih glioma te njihov utjecaj na pretjerani rast. U istraživanju Cambiosa i sur. utvrđeno je da 10 % djece s NF1 i optičkim gliomom ima i povišene razine hormona rasta, s ili bez preuranjenog puberteta (44). U većini slučajeva do porasta hormona rasta dolazi ukoliko postoji somatotropni tumor ili hiperplazija, no kod oboljelih od NF1 taj mehanizam još nije poznat. U ovom istraživanju, gigantizam je dijagnosticiran jednoj djevojčici pri navršenoj 1 ili više godina, što se može objasniti time da ona ima infiltriranu optičku hijazmu, što odgovara dosadašnjim tvrdnjama da gigantizam djece s NF1 može biti prvi znak glioma hijazme (1). Od ostalih endokrinopatija u ovom istraživanju javio se još nizak rast kod jedne djevojčice u dobi od 1 ili više godina, što odgovara pojavnosti prema novijim istraživanjima od 8,6 % (45). Ono što je bitno naglasiti je da je u tom istraživanju nizak rast bio isključivo kod dječaka, dok je u našem istraživanju riječ o djevojčici, te da je u tom istraživanju kod 2 od 5 dječaka utvrđen pozitivan konsangvinitet, dok kod preostala nije bilo konsangviniteta (45). Od ostalih i pridruženih bolesti u ovom istraživanju još se javila alopecija kod jedne djevojke. O rijetkosti ove pojave u NF1 govori to kako nema istraženih slučajeva, osim jednog prikaza slučaja o difuznom neurofibromu kao nesvakidašnjem uzroku alopecije (46). Bitno je naglasiti kako u tome slučaju nije bilo drugih karakteristika NF1 te ona nije potvrđena. U istraživanju su samo kod jedne djevojčice, stare 1 ili više godina pri postavljanju dijagnoze, još dijagnosticirani mentalni poremećaji i poremećaji ponašanja koji odgovaraju opisima i spoznajama iz teksta gore.

Neurološki testovi u NF1 se uglavnom izvode kako bi se isključili neki drugi poremećaji ili pak prepoznali, te za otkrivanje komplikacija. U pilot studiji o hipotoniji kod djece s NF1, utvrđeno je da se hipotonija javlja kod 40 % djece s NF1, u dobi od 1 do 7 godina (47). U našem istraživanju, kod 4 od 12 djece postoji oslabljen tonus te je u ovom istraživanju manja pojavnost nego u pilot studiji. Nadalje, djeca s NF1 pokazuju znatno niže motoričke sposobnosti od svojih

zdravih vršnjaka, te su im ravnoteža, koordinacija gornjih udova, motorika i sensorika oslabljeni (48). Iako nema mnogo istraživanja zašto je to tako, pojedina istraživanja tvrde kada postoje motoričke poteškoće kod djece s NF1 u obzir treba uzeti i dispraksiju (49). U našem istraživanju, kod po 3/8 ispitanika testovi ravnoteže nisu uredni, a po 1 ispitanik ima patološke tetivne reflekse, ispade kranijalnih živaca, motorike i sensorike, testove dijadahokineze koji nisu uredni. Ovakvi rezultati se mogu objasniti time da je kod jedne pacijentice NF1 prepoznata tek sa 16 godina, kod pojedinih postoje neurofibromi pored kralježnične moždine, također kod pojedine djece ove smetnje postoje od ranog djetinjstva. Novija istraživanja pokazuju da ove teškoće počinju u predškolskoj dobi djece s NF1 te se mogu pogoršati s dobi u odnosu na zdrave pojedince ukoliko se ne prepoznaju rano i ne radi na njihovom poboljšanju (48).

Standardni tretman za neurofibrome je i danas kirurški zahvat, iako je selumetinib pokazao dobre rezultate liječenja kod neurofibroma kojih se teško riješiti kirurškim putem (7). U ovom istraživanju kod 4/6 ispitanika s neurofibromima uradio se kirurški zahvat za uklanjanje neurofibroma, što odgovara navodima iz literature kako je kirurški zahvat najčešći i standardni tretman kod neurofibroma. Optički gliomi kod pacijenata s NF1 uglavnom nisu agresivni, te je njihovo liječenje usmjereno na očuvanje oštine vida. Izbor liječenja ovisi o dobi bolesnika, lokalizaciji tumora i izraženosti kliničkih simptoma (4). Kemoterapija je standard u liječenju optičkih glioma, a indicirana je kada postoji pad oštine vida ili ako dolazi do progresije tumora. U novijem istraživanju, utjecaj kemoterapije na oštinu vida pokazao je dvojne rezultate; u nekim slučajevima došlo je do stabilizacije vidne oštine, dok je u drugima došlo do daljnjeg pada vidne oštine (4). U našem istraživanju, 1/4 ispitanika s optičkim gliomom podvrgnut je kemoterapiji, te je kod njega nastala amauroza kao posljedica oštećenja optičkog živca tumorom i kemoterapijom. Ovo potvrđuje zaključke dosadašnjih istraživanja kako kemoterapija ne mora nužno dovesti do stabilizacije vidne oštine, ali i da je dalje standard u liječenju optičkih glioma (4). Liječenje prolapsa mitralne valvule nije potrebno ukoliko nema tegoba ili su oni beznačajni, ali uz insuficijenciju mitralne valvule uključuje se profilaksa infektivnog endokarditisa (2). U našem istraživanju, 1 ispitanica s prolapsom mitralne valvule uzima profilaksu protiv bakterijskog endokarditisa, a to se može objasniti tako da ona nema tegoba kardijalne naravi, ali je došlo do blaže insuficijencije na valvuli. Nadalje, u našem istraživanju 1/7 ide na tretman kod psihologa radi vršnjačkog nasilja te je njezino ponašanje opisano kao osjetljivo, što odgovara ranije navedenim istraživanjima o ponašanju kod žrtava vršnjačkog nasilja (36). Potom, 4/5 ispitanica s govorno-jezičnim teškoćama ide na logopedsku terapiju, što odgovara preporukama literature kako se treba što ranije prepoznati problem te

intervenirati kako bi se problem ovih teškoća smanjio (1). U liječenju epilepsije primjenjuju se antikonvulzivni lijekovi. Lijek izbora za žarišne epilepsije je karbamazepin, a kod generaliziranih epilepsija valproat za dječake te etosuksimid ili levetiracetam kod djevojčica (2). Valproat je kod djevojčica odobren ukoliko postoji nedjelotvornost drugih lijekova ili ukoliko je došlo do nuspojava. U ovom istraživanju, 2 ispitanice s epilepsijom uzimaju antikonvulzivnu terapiju od kojih jedna koristi karbamazepin, a druga valproat.

### 6. ZAKLJUČAK

Na temelju provedenog istraživanja i dobivenih rezultata mogu se izvesti sljedeći zaključci:

- Neurofibromatoza tip 1 češće se javljala kod ženskog spola, a dijagnoza se češće postavila prije navršene jedne godine života.
- Pjege bijele kave prisutne su kod sve djece, a bile su prisutne po rođenju ili su se počele razvijati tijekom dojenačke dobi.
- Od karakterističnih promjena u polovini ispitanika još su bili i neurofibromi, bez značajne razlike prema spolu, i koštane promjene koje su bile češće kod djevojčica.
- Optički gliomi su se podjednako javljali ispitanicima u oba spola.
- EEG, ehokardiografija, UZV abdomena i bubrega, te audiološka obrada bili su urednog nalaza u većini ispitanika.
- Najčešći patološki nalaz u MRI mozga su optički gliomi, a potom FASI lezije koje su češće kod ispitanica.

## 7. SAŽETAK

**CILJEVI ISTRAŽIVANJA:** Ispitati kliničke značajke djece s neurofibromatozom tip 1 te rezultate dijagnostičkih pretraga koje su učinjene radi dokazivanja stanja kod dijagnoze.

**NACRT STUDIJE:** Presječno istraživanje s povjesnim podacima.

**ISPITANICI I METODE:** U istraživanje su uključena djeca s dijagnosticiranom neurofibromatozom tip 1 koja se prate u Neuropedijatrijskoj ambulanti Opće županijske bolnice (OŽB) Požega od 2002. do 2021. godine. Prikupljeni su podaci iz bolničke dokumentacije: dob, spol, trajanje bolesti, elementi kliničke slike, pridružene bolesti, status, laboratorijske pretrage, okulistička ispitivanja, EEG, MRI mozga, podaci o rodoslovnom stablu na NF1, UZV srca, abdomena i bubrega, ORL obrada te obrada psihologa i logopeda. Kategorijski podaci prikazani su apsolutnim frekvencijama i ukupnim brojem.

**REZULTATI:** U ovom istraživanju je značajno je više ženskih ispitanica (9/12). Dijagnoza je češće postavljena prije navršene jedne godine života. Najčešća značajka su bile pjege bijele kave, a bile su prisutne po rođenju ili su se počele razvijati tijekom dojenačke dobi. Obiteljska anamneza je većinom bila pozitivna. EEG, ehokardiografija, UZV abdomena i bubrega te audiološka obrada su bili većinom uredni. MRI je u većini ispitanika patološki, a najčešće promjene su optički gliomi i FASI lezije.

**ZAKLJUČAK:** Pjege bijele kave su najčešća promjena kod djece s neurofibromatozom tip 1. Najčešći patološki nalaz u MRI mozga su optički gliomi, a potom FASI lezije. Polovina ispitanika pohađa školu prema posebnom programu. Većina ispitanika ima glavobolju kao drugu ili pridruženu bolest.

**KLJUČNE RIJEČI:** dječja dob; kliničke značajke; neurofibromatoza tip 1

**8. SUMMARY****CLINICAL FEATURES OF CHILDREN WITH NEUROFIBROMATOSIS TYPE 1**

**OBJECTIVES:** To examine the clinical features of children with neurofibromatosis type 1 and the results of diagnostic tests that were performed to prove the condition at diagnosis.

**STUDY DESIGN:** A cross-sectional study with historical data.

**PARTICIPANTS AND METHODS:** Children diagnosed with neurofibromatosis type 1 who were followed up in the Neuropediatric Outpatient Clinic of the General County Hospital (OŽB) Požega from 2002 to 2021 were included in the research. Data were collected from the hospital documentation: age, sex, duration of the disease, symptoms, associated conditions, clinical findings, laboratory tests, ophthalmological exam, EEG, MRI of the brain, family history, echocardiography, abdominal ultrasound, speech and cognitive assessment. Categorical data are presented in absolute frequencies and total number.

**RESULTS:** There are significantly more female examinees (9/12). The diagnosis is more often established before the age of one year. The most common clinical feature were cafe au lait spots, which were present at birth or began to develop during infancy. The family history was mostly positive. EEG, echocardiography, abdominal ultrasound and audiological examination were mostly normal. MRI is pathological in most subjects.

**CONCLUSION:** Cafe au lait spots are the most common change in children with neurofibromatosis type 1. The most common pathological findings in brain MRI are optic gliomas, followed by FASI lesions. Half of the examinees attend school according to a special program. Most of the examinees have headache as a second or associated disease.

**KEYWORDS:** childhood; clinical features; neurofibromatosis type 1



**9. LITERATURA**

1. Sabol Z. Neurofibromatoza tip 1 Knjiga za bolesnike, njihove obitelji i zdravstvene djelatnike. Zagreb: Hrvatska udruga za neurofibromatozu, Poliklinika dr. Sabol; 2018.
2. Mardešić D. Pedijatrija. 8 izd. Zagreb: Školska knjiga; 2016.
3. Chinoy A, Vassallo GR, Burkitt Wright E, Eelloo J, West S, Hupton E, i sur. The skeletal muscle phenotype of children with Neurofibromatosis Type 1 – A clinical perspective. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2022; 22(1):70-78.
4. Siwá A, Autrata R, Vejmelková K, Pavelka Z, Zitterbart K, Neurofibromatosis type 1 and optic pathway glioma. *Cesk Slov Oftalmol.* 2019; 75(4):200-208.
5. Sabol Z, Sabol F, Neurofibromatoza tipa 1 – od kliničke i genetske dijagnoze do otkrivanja komplikacija i liječenja. *Medix.* 2009; 80:238-247.
6. National Center for Biotechnology Information. National Library of Medicine. Neurofibromatosis 1. Dostupno na adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1109/>. Datum pristupa: 29.04.2023.
7. Choi J, An S, Lim SJ. Current concepts of neurofibromatosis type 1: pathophysiology and treatment. *Arch Craniofac Surg.* 2022; 23:6-16.
8. Giugliano T, Santoro C, Torella A, Del Vecchio Blanco F, Grandone A, Onore ME, i sur. Clinical and Genetic Findings in Children with Neurofibromatosis Type 1, Legius Syndrome, and Other Related Neurocutaneous Disorders. *Genes (Basel).* 2019; 10(8):580
9. Turnpenny P, Ellard S. *Emery's Elements of Medical Genetics.* 15 izd. Elsevier; 2017.
10. Tamura R. Current Understanding of Neurofibromatosis Type 1, 2, and Schwannomatosis. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(11):5850.
11. Barišić N. *Pedijatrijska neurologija.* Zagreb: Medicinska naklada; 2009.
12. Kehrer-Sawatzki H, Cooper DN. Challenges in the diagnosis of neurofibromatosis type 1 (NF1) in young children facilitated by means of revised diagnostic criteria including genetic testing for pathogenic NF1 gene variants. *Hum Genet.* 2022;141(2):177-191.

13. Calvez S, Levy R, Calvez R, Roux CJ, Grévent D, Purcell Y, i sur. Focal Areas of High Signal Intensity in Children with Neurofibromatosis Type 1: Expected Evolution on MRI. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2020; 41(9):1733-1739.
14. Legius E, Messiaen L, Wolkenstein P, Pancza P, Avery RA, Berman Y, i sur. Revised diagnostic criteria for neurofibromatosis type 1 and Legius syndrome: an international consensus recommendation. *Genet Med.* 2021; 23:1506–1513.
15. Brinar V, i sur. *Neurologija za medicinare, drugo, obnovljeno i dopunjeno izdanje.* 2. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2019.
16. Gross AM, Wolters PL, Dombi E, Baldwin A, Whitcomb P, Fisher MJ, i sur. Selumetinib in Children with Inoperable Plexiform Neurofibromas. *N Engl J Med.* 2020; 382(15): 1430–1442.
17. Peduto C, Zanobio M, Nigro V, Perrotta S, Piluso G, Santoro C. Neurofibromatosis Type 1: Pediatric Aspects and Review of Genotype–Phenotype Correlations. *Cancers (Basel).* 2023; 15(4):1217.
18. Ozarslan B, Russo T, Argenziano G, Santoro C, Piccolo V. Cutaneous Findings in Neurofibromatosis Type 1. 2021; 13(3):463.
19. Miraglia E, Moliterni E, Iacovino C, Roberti V, Laghi A, Moramarco A, i sur. Cutaneous manifestations in neurofibromatosis type 1. *Clin Ter.* 2020; 171:e371-e377.
20. Solares I, Viñal D, Morales-Conejo M, Rodriguez-Salas N, Feliu J. Novel molecular targeted therapies for patients with neurofibromatosis type 1 with inoperable plexiform neurofibromas: a comprehensive review. *ESMO Open.* 2021; 6(4):100223.
21. Munk Henning A, Møller Handrup M, Kjeldsen SM, Larsen DA, Ejerskov C. Optic pathway glioma and the sex association in neurofibromatosis type 1: a single-center study. Dostupno na adresi: <https://doi.org/10.1186/s13023-021-02121-8>. Datum pristupa: 16.05.2023.
22. Gonca Kaçar A, Kılınc Oktay B, Çınar Özel S, Ocak S, Güneş N, Uludağ Alkaya D, i sur. Neurofibromatosis Type 1 in Children: A Single-Center Experience. *Turk Arch Pediatr.* 2021; 56(4):339-343.

23. Toro G, Santoro C, Ambrosio D, Landi G, Scilipoti M, Moretti A, i sur. Natural History of Scoliosis in Children with NF1: An Observation Study. *Healthcare (Basel)*. 2021; 9(7):881.
24. Well L, Careddu A, Stark M, Farschtschi S, Bannas P, Adam G, i sur. Phenotyping spinal abnormalities in patients with Neurofibromatosis type 1 using whole-body MRI. *Sci Rep*. 2021; 11(1):16889.
25. Kaspiris A, Savvidou OD, Vasiliadis ES, Hadjimichael AC, Melissaridou D, Iliopoulou-Kosmadaki S, i sur. Current Aspects on the Pathophysiology of Bone Metabolic Defects during Progression of Scoliosis in Neurofibromatosis Type 1. *J Clin Med*. 2022; 11(2):444.
26. Büki G, Zsigmond A, Czakó M, Szalai R, Antal G, Farkas V, i sur. Genotype-Phenotype Associations in Patients With Type-1, Type-2, and Atypical NF1 Microdeletions. *Front Genet*. 202; 12:673025.
27. Coban G, Parlak S, Gumeler E, Altunbuker H, Konuşkan B, Karakaya J, i sur. Synthetic MRI in Neurofibromatosis Type 1. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2021; 42(9):1709-1715.
28. Pillay-Smiley N, Leach J, Lane A, Hummel T, Fangusaro J, de Blank P. Evaluating Focal Areas of Signal Intensity (FASI) in Children with Neurofibromatosis Type-1 (NF1) Treated with Selumetinib on Pediatric Brain Tumor Consortium (PBTC)-029B. *Cancers (Basel)*. 2023; 15(7):2109.
29. Zeid JL. Current update on the visual outcome of optic pathway glioma associated with neurofibromatosis type-1. *Front Surg*. 2022; 9:908573.
30. Pinna V, Daniele P, Calcagni G, Mariniello L, Criscione R, Giardina C, i sur. Prevalence, Type, and Molecular Spectrum of NF1 Mutations in Patients with Neurofibromatosis Type 1 and Congenital Heart Disease. *Genes (Basel)*. 2019; 10(9):675.
31. Ejerskov C, Gaustadnes M, Ostergaard JR, Krogh K, Thorsen K, Borglum AD, i sur. Exploring associations between constipation, severity of neurofibromatosis type 1 and NF1 mutational spectrum. *Sci Rep*. 2021; 11(1):9179.

32. Celik B, Aksoy OY, Bastug F, Poyrazoglu HG. Renal manifestations in children with neurofibromatosis type 1. *Eur J Pediatr.* 2021; 180(12):3477-3482.
33. Rance G, Zanin J, Maier A, Chisari D, Haebich KM, North KN, i sur. Auditory Dysfunction Among Individuals With Neurofibromatosis Type 1. *JAMA Netw Open.* 2021; 4(12):e2136842.
34. Vogel AC, Gutmann DH, Morris SM. Neurodevelopmental disorders in children with neurofibromatosis type 1. *Dev Med Child Neurol.* 2017; 59(11):1112-1116.
35. Heimgärtner M, Granström S, Haas-Lude K, Lark RA, Mautner VF, Lidzba K. Attention Deficit Predicts Intellectual Functioning in Children with Neurofibromatosis Type 1. *Int J Pediatr.* 2019; 2019:9493837.
36. Cavallo ND, Maggi G, Ferraiuolo F, Sorrentino A, Perrotta S, Carotenuto M, i sur. Neuropsychiatric Manifestations, Reduced Self-Esteem and Poor Quality of Life in Children and Adolescents with Neurofibromatosis Type 1 (NF1): The Impact of Symptom Visibility and Bullying Behavior. *Children (Basel).* 2023; 10(2):330.
37. Doser K, Kenborg L, Andersen EW, Bidstrup PE, Kroyer A, Hove H, i sur. Educational delay and attainment in persons with neurofibromatosis 1 in Denmark. *Eur J Hum Genet.* 2019; 27(6):857-868.
38. Johansson E, Kallionpää RA, Böckerman P, Peltonen J, Peltonen S. A rare disease and education: Neurofibromatosis type 1 decreases educational attainment. *Clin Genet.* 2021; 99(4):529-539.
39. Bumber Ž, Katić V, Nikšić-Ivančić M, Pegan B, Petric V, Šprem N, i sur. *Otorinolaringologija.* Zagreb: Naklada Ljevak; 2004.
40. Sánchez Marco SB, López Pisón J, Calvo Escribano C, González Viejo I, Miramar Gallart MD, Samper Villagrasa P. Neurological manifestations of neurofibromatosis type 1: our experience. *Neurologia (Engl Ed).* 2022; 37(5):325-333.
41. Vagge A, Corazza P, Vagge R, Agosto G, Iester M, Camicione P, i sur. Biometric and refractive errors evaluation in patients with neurofibromatosis type 1. *Eur J Ophthalmol.* 2021; 31(3):938-942.
42. Khair AM, Falchek S, Nikam R, Kaur G. Epilepsy and Electroencephalogram Characteristics in Children with Neurofibromatosis Type 1, What We Have Learned

- from a Tertiary Center Five Years' Experience. *Child Neurol Open*. 2022; 9:2329048X221131445.
43. Dotan G, Qureshi HM, Toledano-Alhadeef H, Azem N, Yahalom C. Prevalence of Strabismus Among Children With Neurofibromatosis Type 1 Disease With and Without Optic Pathway Glioma. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2019; 56(1):19-22.
44. Hannah-Shmouni F, Trivellin G, Beckers P, Karaviti LP, Lodish M, Tatsi C, i sur. Neurofibromatosis Type 1 Has a Wide Spectrum of Growth Hormone Excess. *J Clin Med*. 2022; 11(8):2168.
45. Alshahrani A, Abuoliat Z, Alshahrani AS, Al Balwi MA. Prevalence of Associated Endocrine Diseases in Patients with Neurofibromatosis Type 1. *Avicenna J Med*. 2022; 12(1):16-20.
46. Lee IT, Chang JM, Fu Y. Diffuse Neurofibroma: An Uncommon Cause of Alopecia. *Skin Appendage Disord*. 2020; 6(3):151-154.
47. Soucy EA, Wessel LE, Gao F, Albers AC, Gutmann DH, Dunn CM. A pilot study for evaluation of hypotonia in children with neurofibromatosis type 1. *J Child Neurol*. 2015; 30(3):382-5.
48. Pardej SK, Glad DM, Casnar CL, Janke KM, Klein-Tasman BP. Longitudinal Investigation of Early Motor Development in Neurofibromatosis Type 1. *J Pediatr Psychol*. 2022; 47(2):180-188.
49. Rietman AB, Oostenbrink R, Bongers S, Gaukema E, van Abeelen S, Hendriksen JG, i sur. Motor 37roblem sin children with neurofibromatosis type 1. *J Neurodev Disord*. 2017; 9:19.

## 10. ŽIVOTOPIS

Tena Čorić, studentica 6. godine

Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku

Medicinski fakultet Osijek

Studij medicine

Josipa Huttlera 4, 31000 Osijek

tel. 031/ 512 800

Datum i mjesto rođenja:

14. ožujka 1993., Osijek

Kućna adresa:

Ruđera Boškovića 36 A, 31431 Čepin

tel. 091/791-8829

e-mail: [tena.coric93@gmail.com](mailto:tena.coric93@gmail.com)

## OBRAZOVANJE

2000. – 2008. – Osnovna škola Miroslava Krleže Čepin

2008. – 2012. – I gimnazija Osijek

2012. – 2017. – Fakultet za odgojne i obrazovne znanosti, Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku (diplomirala kao mag.prim.educ)

2017. – sada – Medicinski fakultet u Osijeku, studij medicine

## ZNANJA I VJEŠTINE

Strani jezici: engleski jezik (aktivno u razumijevanju, pisanju i govoru)

Vozačka dozvola B kategorije

OSTALE AKTIVNOSTI

2018. – sada – član Međunarodne udruge studenata medicine CroMSIC

2019. – Demonstrator na katedri za anatomiju

Prosinac 2020./siječanj 2021. – volonter u call centru za COVID testiranje u KBC Osijek

2022. – sudjelovanje na 1. simpoziju Organizirajmo zdravstvo – 29. travnja 2022.

2023. – sudjelovanje na 14. Kongresu KOHOM-a, u Šibeniku (Solaris) 18. – 21. svibnja 2023.